

ФАРМАЦІЯ

УДК 615.21/281:546.3:547.477.1

DOI <https://doi.org/10.32782/2415-8127.2022.66.30>**Матюшкіна Марина Володимирівна,**

кандидат фармацевтичних наук,
асистент кафедри загальної фармації з курсом клінічної фармакології,
Одеський національний медичний університет
matiushkina.m@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-5720-5814>
м. Одеса, Україна

Шемонаєва Катерина Федорівна,

кандидат медичних наук,
доцент кафедри фармакології та фармакогнозії,
Одеський національний медичний університет
shemonayevakateryna@gmail.com
<https://orcid.org/0000-001-8354-4692>
м. Одеса, Україна

Рожковський Ярослав Володимирович,

доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри фармакології та фармакогнозії,
Одеський національний медичний університет
yarro@ukr.net
<https://orcid.org/0000-0002-3650-9701>
м. Одеса, Україна

Кирилюк Анастасія Олександрівна,

студентка 2 курсу медичного факультету,
Одеський національний медичний університет
kiriluk2111@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-0411-9087>
м. Одеса, Україна

Вплив (Mg, Co) біс (цитрат) германатів на морфологічні зміни тканини головного мозку

Вступ. Проблема безпеки фармакотерапії стає дедалі актуальнішою у всьому світі. Насамперед це пов'язано зі збільшенням кількості лікарських засобів та широким їх застосуванням. Використання фармакотерапевтичних засобів зазвичай супроводжується виникненням побічних реакцій, різних за проявами та ступенем тяжкості.

Безпечне застосування лікарських засобів є одним з пріоритетних завдань сучасної охорони здоров'я. Тому при вивченні нових біологічно активних речовин – майбутніх лікарських засобів особлива увага надається відомостям про їх токсичність.

Пошук нових ефективних та безпечних лікарських засобів досить складний та тривалий процес. Один із відомих шляхів пошуку базується на виявленні біологічно активних речовин (БАР), що беруть участь у процесах життєдіяльності, патологічних та патохімічних процесах, які лежать в основі патогенезу різних захворювань. Керуючись цими принципами під керівництвом професора Сейфулліної І.Й. на кафедрі неорганічної хімії та хімічної освіти Одеського національного університету ім. І.І.Мечникова було синтезовано ряд біологічно активних речовин – координаційних сполук на основі германію, в якості біолігандів виступали вітаміни, мікроелементи, органічні кислоти.

Цілеспрямовано синтезовано: біс(цитрат)германат магнію – гермацит, біс(цитрат)германат кобальту – геркоцит. Вивчена гостра токсичність БАР: магній біс (цитрат) германат $LD_{50}=(3049,55\pm 42,54)$ мг/кг ваги шурів, кобальт біс (цитрат) германат $LD_{50}=(185,00\pm 4,23)$ мг/кг.

Метою роботи було вивчення морфологічних змін тканини головного мозку шурів після введення (Mg, Co) біс (цитрат) германатів у підгострому та субхронічному експериментах.

Методологія та методи дослідження. Експериментальне дослідження проводили на статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 180-250 г, яким протягом 28 днів та 3-х місяців внутрішньоочередово вводили (Mg, Co) біс (цитрат) германати в дозах 1/40, 1/110 і 1/135 LD_{50} . При цьому раніше доведено, що основні фармакологічні властивості сполуки виявляли дозами 1/110 та 1/135 LD_{50} . Після декапітації проводилось макро- та мікроскопічне дослідження тканини головного мозку. При проведенні експерименту дотримувалися загальних принципів Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, Директиви 2010/63/EU Європейського Парламенту та Ради Європейського союзу від 21 вересня 2010 року по охороні тварин, що використовуються з науковою метою.

Результати дослідження та їх обговорення. Введення координаційних сполук металів протягом 28 діб дозою 1/40 LD₅₀ спричинило появу у тканині головного мозку периваскулярного та перичелюлярного набряку, більш виразного для кобальтвмісної сполуки. Введення гермациту дозами 1/40 LD₅₀ протягом 3-х місяців призвело до появи ділянки некротизованої тканини мозку, а введення геркоциту спричинило появу ділянок деструкції тканини мозку з утворенням невеликих порожнин.

Уведення БАР дозами 1/110 LD₅₀ протягом 28 діб та 3-х місяців супроводжувалося незначними морфологічними змінами (помірно виражений периваскулярний та перичелюлярний набряк). При використанні БАР дозами 1/135 LD₅₀ тканина головного мозку шурів мала незначні зміни (повнокров'я окремих судин мікроциркуляторного русла, навколо яких – помірний набряк).

Висновки. Таким чином, нові різнометальні координаційні сполуки (Mg, Co) біс(цитрато)германати в ефективних дозах в підгострому та субхронічному експериментах не виявляли токсичного впливу на тканини головного мозку та є перспективними для подальшого вивчення та встановлення фармакологічних властивостей.

Ключові слова: координаційні сполуки германію, підгостра токсичність, морфологічні зміни.

Matyushkina Maryna Volodymyrivna, Candidate of Pharm. D., Assistant of the Department of general pharmacy with a course of clinical pharmacology, Odessa National Medical University, matyushkina.m@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5720-5814>, Odessa, Ukraine

Shemonayeva Kateryna Fedorivna, Doctor of Medicine, associate professor at the Department of Pharmacology and Pharmacognosy, Odessa National Medical University, shemonayevakateryna@gmail.com, <https://orcid.org/0000-001-8354-4692>, Odessa, Ukraine

Rozhkovsky Yaroslav Volodymyrovych, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head at the Department of Pharmacology and Pharmacognosy, Odessa National Medical University, yarro@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0002-3650-9701>, Odessa, Ukraine

Kirilyuk Anastasia Oleksandrivna, 2nd year student of the Faculty of Medicine, Odessa National Medical University, kiriluk2111@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0411-9087>, Odessa, Ukraine

The effect of (Mg, Co) bis (citrate) germanates on morphological changes in brain tissue

Introduction. The problem of safety of pharmacotherapy is becoming more and more urgent all over the world. This is primarily due to the increase in the number of medicines and their widespread use. The use of pharmacotherapeutic agents is usually accompanied by the occurrence of adverse reactions, which differ in their manifestations and degree of severity.

Safe use of medicines is one of the priority tasks of modern health care. Therefore, when studying new biologically active substances – future medicines, special attention is paid to information about their toxicity.

The search for new effective and safe medicines is a rather complex and long process. One of the well-known ways of searching is based on the detection of biologically active substances (BAS) involved in life processes, pathophysiological and pathochemical processes that underlie the pathogenesis of various diseases. Guided by these principles under the leadership of Professor Seyfullina I.Y. at the Department of Inorganic Chemistry and Chemical Education of Odessa National University named after I.I. Mechnikov, a number of biologically active substances were synthesized – coordination compounds based on germanium, vitamins, microelements, and organic acids acted as bioligands.

Purposefully synthesized: magnesium bis(citrato)germanate – hermacite, cobalt bis(citrato)germanate – hercocite. The acute toxicity of BAR was studied: magnesium bis (citrato) germanate LD50= (3049.55±42.54) mg/kg of rat weight, cobalt bis (citrato) germanate LD50= (185.00±4.23) mg/kg.

The aim of the work was to study the morphological changes in the brain tissue of rats after administration of (Mg, Co) bis (citrate) germanates in subacute and subchronic experiments.

Research methodology and methods. An experimental study was conducted on sexually mature male Wistar rats weighing 180-250 g, which were injected intraperitoneally with (Mg, Co) bis (citrate) germanates in doses of 1/40, 1/110 and 1/135 LD50. At the same time, it was previously proven that the main pharmacological properties of the compound were manifested by doses of 1/110 and 1/135 LD50. After decapitation, macro- and microscopic examination of the brain tissue was carried out. When conducting the experiment, the general principles of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals, Directive 2010/63/EU of the European Parliament and the Council of the European Union dated September 21, 2010 on the protection of animals used for scientific purposes were observed.

Research results and their discussion. The introduction of coordination compounds of metals for 28 days at a dose of 1/40 LD50 caused the appearance of perivascular and pericellular edema in the tissue of the brain, which was more pronounced for the cobalt-containing compound. Administration of hermacyt in doses of 1/40 LD50 for 3 months led to the appearance of areas of necrotized brain tissue, and administration of hercocite led to the appearance of areas of destruction of brain tissue with the formation of small cavities.

Administration of BAR in doses of 1/110 LD50 for 28 days and 3 months was accompanied by minor morphological changes (moderately expressed perivascular and pericellular edema). When BAR was used in doses of 1/135 LD50, the tissue of the brain of rats had minor changes (fullness of individual vessels of the microcirculatory channel, around which there is moderate edema).

Conclusions. Thus, new multimetallic coordination compounds (Mg, Co) bis(citrate) germanate in effective doses in subacute and subchronic experiments did not show toxic effects on brain tissues and are promising for further study and establishment of pharmacological properties.

Key words: coordination compounds of germanium, subacute toxicity, morphological changes.

Вступ. Проблема безпеки фармакотерапії стає дедалі актуальнішою у всьому світі. Насамперед це пов'язано зі збільшенням кількості лікарських засобів та широким їх застосуванням. Застосування фармакотерапевтичних засобів зазвичай супроводжується виникненням побічних реакцій, різних за проявами та ступенем тяжкості. Від токсичних небажаних ефектів 2-3 % людей в загальній популяції [1, с. 9]. Наприкінці 90-х років минулого

століття ВООЗ визначила основні вимоги, яким повинні відповідати лікарські засоби. Якщо раніше з-поміж усіх вимог особливо важливе значення відводилося ефективності, то зараз – безпеці [2, с. 2]. В даний час за даними ВООЗ побічна дія лікарських засобів посідає 5-е місце у світі за смертністю після серцево-судинних, онкологічних, легеневих захворювань та травм [3, с. 2]. Фармакотерапія завдає шкоди чотирьом з 10 пацієнтів.

Найсерйозніші наслідки мають помилки діагностики захворювань, призначення та використання лікарських засобів [4, с. 8]. Безпечно застосування лікарських засобів є одним з пріоритетних завдань сучасної охорони здоров'я. Тому при вивченні нових біологічно активних речовин – майбутніх лікарських засобів особлива увага надається відомостям про їх токсичність.

Пошук нових ефективних та безпечних лікарських засобів досить складний та тривалий процес. Один із відомих шляхів пошуку базується на виявленні біологічно активних речовин (БАР), що беруть участь у процесах життєдіяльності, патофізіологічних та патохімічних процесах, які лежать в основі патогенезу різних захворювань [5, с. 1]. Особлива увага надається вивченню гострої, підгострої та хронічної токсичності, механізмів фармакологічного ефекту [6, с. 7]. У підходах до скринінгових досліджень лежить спрямований синтез речовин, які мають кращі фармакологічні властивості та передбачувану активність [7, с. 8]. Віддають перевагу синтезу біологічно активних речовин (БАР), які беруть участь у життєдіяльності організму (біометали, вітаміни, медіатори тощо) або є незамінними учасниками біохімічних процесів (субстрати ферментів, коферменти, органічні кислоти та ін.) [8, с. 8]. Такі БАР є природними для організму та нешкідливими.

Керуючись цими принципами під керівництвом професора Сейфулліної І.І. на кафедрі неорганічної хімії та хімічної освіти Одеського національного університету ім. І.І. Мечникова було синтезовано ряд біологічно активних речовин – координаційних сполук на основі германію, в якості біолігандів виступають вітаміни, мікроелементи, органічні кислоти. Такі БАР мають широкий спектр фармакологічної активності та низьку токсичність [8, с. 18]. Прицільно синтезовано гермацит (магній біс(цитрато)германат) та геркоцит (магній біс(цитрато)германат).

Вивчено нешкідливість (гостру токсичність) нових сполук в експерименті. Гермацит (магній біс(цитрато)германат) при внутрішньоочеревинному введенні мишам належить до практично нетоксичних (V клас), а при введенні щурам – до відносно безпечних (VI клас) речовин, при пероральному – до малотоксичних (IV клас) речовин. Геркоцит (кобальт біс(цитрато)германат) за обох шляхів введення обом видам тварин відноситься до IV класу (малотоксичні) сполуки [9, с. 41]. Вивчено фармакологічні властивості сполук. Виявилося, що (Mg, Co) біс(цитрато)германати виявляють нейротропні властивості (седативні, транквілізуючі, протисудомні, міорелаксантні, ноотропні, антиагресивні, антиконфліктні), які залежать від дози сполук [10, с. 45; 11, с. 361; 12, с. 29; 130, с. 28]

Оскільки у клінічній практиці для лікування різноманітних захворювань лікарські засоби (ЛЗ) часто застосовуються курсом, тобто призначаються протягом досить тривалого часу, особливо для лікування хронічних захворювань, то є ризик появи токсичного впливу на тканини хворого. Тому на доклінічному етапі вивчення безпечності майбутніх ЛЗ є визначення їх впливу на морфологічний стан внутрішніх органів тварин при повторному застосуванні [14, с. 74].

Мета дослідження – вивчити морфологічні зміни головного мозку після введення гермациту (маг-

ній біс(цитрато)германату) та геркоциту (кобальт біс(цитрато)германату) у підгострому та субхронічному експерименті.

Матеріали та методи дослідження. Експеримент проводили на статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 180-250 г, які утримувалися на стандартному водно-харчовому раціоні при вільному доступі до води та їжі в експериментально-біологічній клініці ОНМедУ МОЗ України. Досліди проводилися згідно з вимогами Good Laboratory Practice (GLP), методичних рекомендацій Державного експертного центру МОЗ України [14, с. 74]. При проведенні експерименту дотримувалися загальних принципів Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, що використовуються для дослідницьких та інших наукових цілей, ухвалених I національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), Директиви 2010/63/EU Європейського Парламенту та Ради Європейського союзу від 21 вересня 2010 року по охороні тварин, що використовуються з науковою метою.

На основі попередньо одержаних даних гострої токсичності (LD_{50}) та ефективних доз (ЕД) визначали діапазон доз та вивчали зміни в організмі експериментальних тварин при повторному введенні сполук. В клінічній практиці препарати часто застосовуються курсом, найбільш ймовірно 7-14 діб. Згідно до правил, якщо сполуку будуть застосовувати протягом 7 діб, то тривалість експерименту продовжують до 28 діб (підгостра токсичність) [14, с. 91]. Дослідження нешкідливості у хронічному експерименті проводиться протягом 3 міс [14, с. 91]. В експерименті тварин поділяли на групи залежно від сполук та тривалості введення. Було сформовано 10 груп, в кожній по 6 щурів. Кожній експериментальній тварині внутрішньоочеревинно (в/о) вводили відповідно гермацит та геркоцит у вигляді 10, 5 та 1 % водних розчинів, контрольній групі – 0,9 % розчин хлориду натрію (ЗАТ «Дарниця», Україна) протягом 28 днів, іншій, аналогічній групі – протягом 3 міс. Були обрані дози 1/40, 1/110 та 1/135 LD_{50} [13, с. 41]. При цьому раніше доведено, що основні фармакологічні властивості сполуки виявляли дозами 1/110 та 1/135 LD_{50} [10, с. 45; 11, с. 361; 12, с. 29; 130, с. 28]. Як розчинник використовували воду для ін'єкцій (ЗАТ «Дарниця», Україна).

Вплив нових БАР оцінювали за зовнішнім виглядом тварин, масою тіла, поїданням тваринами кормів, вживанням води, наявністю приплоду, поведінкою тощо. Після завершення тварин виводили з експерименту шляхом декапітації.

Після цього проводилось макро- та мікроскопічне дослідження головного мозку [15, с. 111-216]. Його видаляли безпосередньо після декапітації тварин та фіксували в 10 % нейтральному формаліні протягом 48 год. Патоморфологічне дослідження головного мозку щурів проводилось у лабораторії патоморфології ОНМедУ (свідоцтво №РО-236/2009). Гістологічні зрізи фарбували гематоксилином і еозином за Ван Гізоном [16, с. 64, 73]. Мікроскопія матеріалу виконувалася залежно від методики та виду тканини при різних збільшеннях (x100-x200) на світловому мікроскопі Olympus C41 (Японія).

Виклад основного матеріалу дослідження. За час експерименту при щоденному введенні щурам спо-

лук трьома дозами протягом 28 днів та 3 міс у тварин зберігалися чіткі реакції на больовий подразник. Тварини добре приймали їжу, загибель не спостерігалася. У самиць і самців під час експерименту збільшувалася маса тіла так само як і у контрольних тварин. Динаміка маси тіла є важливим показником токсичності лікарських засобів, тому нормальне збільшення маси тварин під час експерименту свідчить про відсутність токсичного впливу.

Поведінка експериментальних тварин змінювалася під впливом БАР залежно від складу, дози та тривалості введення. Гермацит спричиняв зменшення рухової активності та м'язового тону сурів. Геркоцит зменшував рухову активність та агресію, тварини були дещо спокійнішими, тривалість сну збільшувалася.

При морфологічному дослідженні головного мозку експериментальних тварин, яким вводились сполуки протягом як 28 днів, так і 3 міс, макроскопічних змін не виявлено.

Вивчення тканини головного мозку щурів під впливом гермациту, введеного дозою $1/40 LD_{50}$ протягом 28 днів, показало помірно виражене повнокров'я судин мікроциркуляторного русла, стаз, периваскулярний і перичелюлярний набряк (рис. 1).

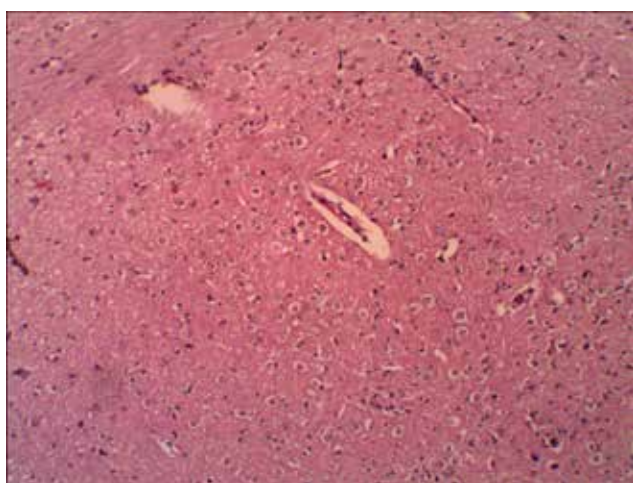


Рис. 1. Периваскулярний та перичелюлярний набряк у речовині головного мозку щура після введення гермациту дозою $1/40 LD_{50}$ протягом 28 днів (забарвл. гематоксилином і еозином, $\times 100$)

Під впливом геркоциту дозою $1/40 LD_{50}$ в препаратах головного мозку з'явився виразний периваскулярний і перичелюлярний набряк.

Під впливом гермациту дозою $1/40 LD_{50}$ протягом 3 міс у тканині мозку відзначалося повнокров'я судин мікроциркуляторного русла з вираженим периваскулярним і перичелюлярним набряком. Ядра нервових клітин були неправильної форми, зменшені в обсязі, гіперхромні. Олігодендроцити набрякла, вакуолізована. На рис. 2 помітні також ділянки некротизованої тканини мозку із загиблими нейронами, навколо яких розташовуються нейрони з дистрофічними змінами.

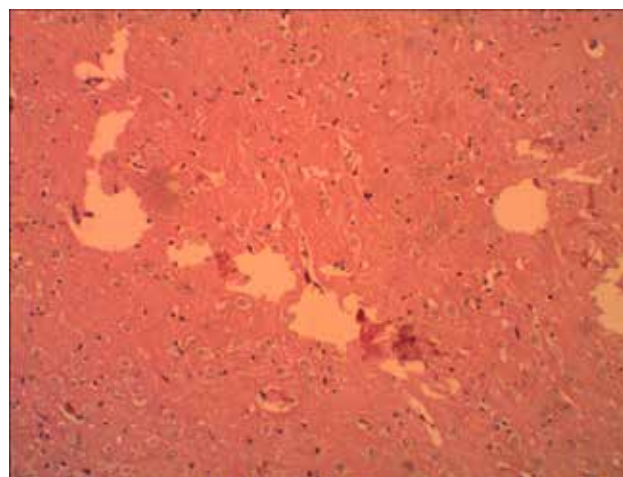


Рис. 2. Ділянка некротизованої тканини головного мозку щура після введення гермациту дозою $1/40 LD_{50}$ протягом 3 міс (забарвл. гематоксилином і еозином, $\times 100$)

Дослідження тканини головного мозку після введення геркоциту дозою $1/40 LD_{50}$ протягом 3 міс показало, що введена БАР не змінювала структури мозку, вона мала звичайну будову. Судини мікроциркуляторного русла були розширені, повнокровні, місцями звужені з вираженим периваскулярним набряком. Також був помітний виражений перичелюлярний набряк. Набрякла рідина накопичувалася навколо нервових клітин і в периферичних ділянках їх тіл. Траплялися ділянки деструкції тканини мозку з утворенням невеликих порожнин, краї яких представлені некротизованою тканиною мозку.

Морфологічні зміни в органах експериментальних тварин після введення речовин дозами $1/110 LD_{50}$ протягом 3 міс відрізнялися від таких після використання дозами $1/40 LD_{50}$.

У тканині головного мозку під 3-х місячним впливом гермациту дозою $1/110 LD_{50}$ спостерігалися незначні зміни. Так, судини головного мозку помірно повнокровні, навколо деяких з них спостерігався помірно виражений периваскулярний та перичелюлярний набряк.

У судинах головного мозку на тлі 3 міс застосування $1/110 LD_{50}$ геркоциту відзначалося помірно виразне повнокров'я і периваскулярний набряк. Перичелюлярний набряк спостерігався навколо деяких нервових клітин.

На наступному етапі досліджувані БАР вводили дозами $1/135 LD_{50}$ протягом 3 міс, оскільки в цій дозі сполуки проявляли в експериментах виразну нейротропну дію.

У тканині головного мозку після введення гермациту дозою $1/135 LD_{50}$ протягом 3 міс відзначалося повнокров'я окремих судин мікроциркуляторного русла, навколо яких – помірний набряк. Клітини головного мозку були без ознак дистрофічних і некротичних змін.

Порушення кровообігу в судинах головного мозку при 3 міс введенні $1/135 LD_{50}$ геркоциту не виявлено.

Висновки з дослідження.

Уведення координаційних сполук металів протягом 28 днів у дозах $1/40 LD_{50}$ спричиняло у головному мозку

периваскулярний і перичелюлярний набряк, більш виразний для кобальтвмісної сполуки. Введення германиту дозами 1/40 LD₅₀ протягом 3-х місяців призвело до появи ділянки некротизованої тканини мозку, а введення геркоциту спричинило появу ділянок деструкції тканини мозку з утворенням невеликих порожнин.

Уведення БАР дозами 1/110 LD₅₀ супроводжувалося незначними морфологічними змінами (помірно виражений периваскулярний та перичелюлярний набряк). При використанні БАР дозами 1/135 LD₅₀ тканина головного мозку щурів мала незначні зміни (повнокров'я

окремих судин мікроциркуляторного русла, навколо яких – помірний набряк).

Внаслідок проведених досліджень можна констатувати, що сполуки мають низьку токсичність.

Таким чином, нові різнометальні координаційні сполуки (Mg, Co) біс(цитрато)германати в ефективних дозах в підгострому та субхронічному експериментах не виявляли токсичного впливу на тканини головного мозку та є перспективними для подальшого вивчення та встановлення фармакологічних властивостей.

Ключові слова: (Mg, Co) біс (цитрато) германати, підгостра токсичність, морфологічні зміни.

Інформація про конфлікт інтересів. Конфлікту інтересів немає.

Інформація про фінансування. Автори інформують, що вони є отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:

Матюшкіна М.В. – ідея, мета, проведення експерименту, аналіз отриманих результатів;

Шемонаєва К.Ф. – експериментальне дослідження, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів;

Рожковський Я.В. – аналіз отриманих результатів, формування висновків роботи;

Кирилук А.О. – участь у проведенні експерименту, статистична обробка результатів дослідження, підготовка тексту статті до друку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Belenichev IF, Gorchakova NO, Bukhtiyarova NV, Samura IB, Bukhtiarova TA, Nagorna OO et al. Side effects of drugs: a textbook for students of higher medical institutions. Zaporizhzhia State Medical University. Vinnytsia: Nova Kniga, 2021. 355 p. (In Ukrainian).
2. Patient Safety. Making health care safer. Geneva: World Health Organization. 2017. 20 p. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255507/WHO-HIS-SDS-2017.11-eng.pdf?sequ-ence=1&isAllowed=y>.
3. Vsemirnaja organizacija zdavoohranenija: 10 faktov o bezopasnosti pa-cientov. URL: https://www.who.int/features/factfiles/patient_safety/ru/ (data zvernennja: 06.05.2020). 10 p.
4. Shirykina MV, Obolonskaia OYu, Lynnyk VA, Deev VV. The current state of the problem of side effects of drugs in medicine. Dermatovenerologiya. Kosmetologiya. Seksopatologiya. 2016;1-4:275-283. (in Russian).
5. Balon YaG, Samson OYa, Simurov OV, Tronko MD. Endocrinology: passing today for new directions. International Journal of Endocrinology. 2013; 7(55); 109-117.
6. Holovko YuS, Yvashkevych OA, Holovko AS. Modern methods of searching for new drugs. Vestnyk BHU. 2012; 1(2):7-15. (In Ukrainian).
7. Dyzaïn i syntez molekuliarnykh kompleksiv ta kompleksonativ hermaniiu(IV) z shyrokym spektrom farmakolohichnoi dii. [Macro microelements (exchange, pathology and methods of value): monograph]. Pohorielov MV, Bumeister VI, Tkach HF et al. Sumi: SumDU; 2010. 147 p. (In Ukrainian).
8. Martsynko OE, Seifullina II. Dyzaïn i syntez molekuliarnykh kompleksiv ta kompleksonativ hermaniiu(IV) z shyrokym spektrom farmakolohichnoi dii. [Design and synthesis of molecular complexes and complexonates in germanium (IV) with a wide range of pharmacological activities]. Odesa: «Odeskyi natsionalnyi universytet imeni I.I. Mechnykova»; 2018. 144 p. (In Ukrainian).
9. Matiushkina MV. Acute toxicity of a new coordination compound of germanium and magnesium with citric acid. Farmatsiya. 2015;1:40–42. (in Russian).
10. Hodovan VV, Matiushkina MV, Vastianov RS. Nootropic effects of metal (Mg, Co) biscitratogermanates (stanat). Zaporozhskiy medytsynskiy zhurnal. 2014; 5 (86):41–46. (In Ukrainian).
11. Hodovan VV, Matiushkina MV. Modulation of generalized convulsive activity under the influence of new coordination compounds of germanium, tin and magnesium. Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu. 2014; 2(18):359–362. (In Ukrainian).
12. Matiushkina MV. Influence of various metal (Mg, Co) bis (citrate) germanates (stanates) on changes in muscle tone. Farmatsevtichnyi chasopys. 2014;4 (32):24-29. (In Ukrainian).
13. Matiushkina MV. Influence of various metal (Mg, Co) bis (citrate) germanates (stanates) on the severity of aggressive and conflicting behavior. Ukrainskiy biofarmatsevtichnyi zhurnal. 2015;2:24–29. (In Ukrainian).
14. Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv: [metodychni rekomendatsii]. Preclinical studies of drugs: [guidelines] / Stefanov OV. K. : Avitsena; 2001. 527 p. (In Ukrainian).
15. General cytology and histology: a textbook. Dzerzhynskiy ME, Skrypnyk N V, Ostrovska GV and others. ; under the editorship M.E. Dzerzhynskiy; edited by Skrypnyk NV. K.: Kyiv University Publishing and Printing Center, 2010. 575 p. (In Ukrainian).
16. Vareniuk IM, Dzerzhynskiy ME. Methods of cyto-histological diagnostics: a study guide. Kyiv: Interservice, 2019. 256 p. (In Ukrainian).